

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA BENZAMIDA *N*-(3-(FENILSELENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICA EM MODELO DE DEPRESSÃO INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO EM CAMUNDONGOS

ALINE SILVEIRA GONÇALVES¹; EVELYN MIANES BESCKOW¹; MARCIA JUCIELE DA ROCHA¹; BENHUR GODOI²; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO¹; CÉSAR AUGUSTO BRÜNING¹

¹ *Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM), Universidade Federal de Pelotas – nutrialinesilgon@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br.*

² *Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSAACOI), Universidade Federal da Fronteira Sul.*

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos, dentre eles o Transtorno Depressivo Maior (TDM), estão descritos no Manual Diagnóstico e estatístico de Transtornos Mentais, e suas principais características são a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo (DSM-5, 2014). O TDM é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, e se apresenta com episódios depressivos recorrentes (Otaka, 2021). Em 2022 a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou a sua maior revisão sobre saúde mental, mostrando que em 2019 cerca de 970 milhões de pessoas tinham alguma desordem mental, dentre essas 28,9% com transtornos depressivos (World mental health report: transforming mental health mental, 2022).

Muito estudos têm mostrado a associação entre neuroinflamação e depressão. A neuroinflamação crônica ou não controlada induzida por lipopolissacarídeo (LPS), ativa células do Sistema Nervoso Central, que aceleram a resposta neuroinflamatória secretando citocinas pró-inflamatórias. Estudos pré-clínicos e clínicos postulam um papel fundamental das citocinas pró-inflamatórias no aparecimento de comportamentos semelhantes aos depressivos (Li, 2021).

Apesar de diversos problemas sociais e econômicos ocasionados por esse transtorno, a terapia atual para tratamento ainda é limitada. Os fármacos de primeira linha para TDM e transtornos de ansiedade são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), entretanto exibem eficácia modesta e efeitos adversos consideráveis, como náuseas, diarreia, insônia, comprometimento cognitivo, disfunção sexual e distúrbios do sono. Existem também os benzodiazepínicos, ansiolíticos que apresentam alto risco de abuso e têm eficácia limitada (Casaril, 2019).

Por estas limitações encontradas nas drogas atualmente utilizadas, uma alternativa promissora são os compostos orgânicos de selênio, uma vez que essas moléculas apresentam diversas funções benéficas, incluindo atividades antioxidante, anti-inflamatória e antidepressiva (Domingues, 2022). A benzamida *N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (SePB) já demonstrou efeito do tipo antidepressivo agudo em camundongos (Besckow et al., 2020). Desse modo, o objetivo deste projeto foi avaliar o efeito do tipo antidepressivo da benzamida *N*-(3-

(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (SePB) no modelo de depressão induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em camundongos.

2. METODOLOGIA

2.1 Composto SePB

O SePB (figura 1), foi sintetizada no Núcleo de Síntese, Aplicação a Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos (NUSACOI), da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) – Campus Cerro Largo. Foi diluído em óleo de canola para administração intragástrica no volume de 10 mL/kg. Foi utilizado fluoxetina como controle positivo na dose de 20 mg/kg, intraperitoneal, em um volume de 10 mL/kg.

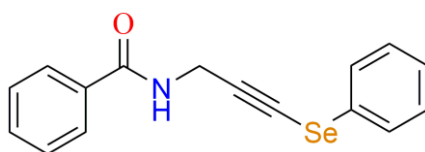


Figura 1. Estrutura química da benzamida N-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica (SePB)

2.2 Animais

Foram utilizados para o experimento camundongos swiss adultos machos pesando de 25 a 30g. Os animais foram tratados com o composto na dose de 10 mg/kg e após 30 minutos foi aplicado intraperitonealmente 0,83 mg/kg de LPS. O comportamento animal foi avaliado após 24 horas da administração de LPS. No grupo controle positivo foi administrado fluoxetina (20 mg/kg) e LPS (0,83 mg/kg) para validar o protocolo experimental.

2.3 Teste comportamental

Foi realizado o teste de suspensão pela cauda (TSC) para avaliar o comportamento dos animais frente a uma situação de desespero. Para esse teste foi utilizado um aparato de madeira com uma haste, onde o animal é suspenso a 50 cm acima do chão com fita adesiva colocada na cauda. Esse protocolo foi realizado e registrado com cada animal individualmente durante 6 minutos, sendo os 2 minutos iniciais para habituar o animal e nos 4 minutos finais é avaliado o tempo de imobilidade. A definição de imobilidade é a ausência de comportamento de fuga apresentado pelo animal. Os parâmetros avaliados foram o tempo de latência para imobilidade e o tempo total de imobilidade. Este teste foi realizado conforme descrito por Steru et al. (1985).

2.4 Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de D'agostino. Os dados experimentais foram demonstrados como média \pm erro padrão da média. As comparações entre os grupos foram feitas por ANOVA de duas vias, seguida pelo teste de Newman-Keuls, quando apropriado. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os animais do grupo LPS tiveram um menor tempo de latência para o primeiro episódio de imobilidade comparado ao grupo veículo, demonstrando assim a eficácia desse modelo de indução do comportamento depressivo. O tratamento com SePB antes do LPS aumentou significativamente o tempo de latência para imobilidade comparado ao grupo LPS que recebeu apenas o veículo do composto. Além disso, o efeito da SePB foi semelhante ao efeito do grupo fluoxetina (Fig. 2A).

Em relação ao parâmetro de tempo de imobilidade (Fig. 2B), os animais do grupo LPS tiveram um aumento do tempo de imobilidade em relação ao veículo, demonstrando que o LPS induziu um efeito do tipo depressivo, e os animais que receberam a SePB previamente tiveram uma redução no tempo de imobilidade em relação ao grupo LPS. Esse efeito também foi observado para a fluoxetina.

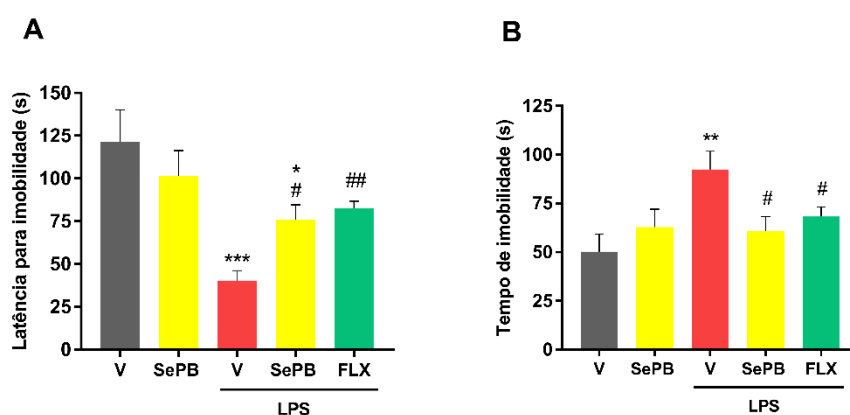


Figura 2. Efeito do tratamento com SePB (10 mg/kg) no comportamento do tipo depressivo em camundongos submetidos ao teste de suspensão pela cauda, onde “A” é latência para imobilidade; e “B”: tempo total de imobilidade (V: veículo - óleo de canola e solução salina; SePB - 10 mg/kg e solução salina; V: induzido - óleo de canola e LPS 0,83 mg/kg; SePB - 10 mg/kg e LPS 0,83 mg/kg; FLX: Fluoxetina 20 mg/kg e LPS 0,83 mg/kg). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ *** $P < 0,001$ quando comparado ao controle tratado com veículo; # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$ quando em comparação com o grupo induzido por LPS.

Esses resultados demonstram o efeito da SePB em reduzir o comportamento do tipo depressivo induzido por LPS, ao mostrar que os animais demoraram mais tempo para desistir de escapar da situação desconfortável a qual se encontravam no teste e, também ficaram por mais tempo tentando escapar da mesma.

4. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados encontrados, torna-se mais robusta a evidência do potencial efeito do composto *N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica, em melhorar sintomas relacionados ao fenótipo depressivo. Como perspectivas, pretende-se avaliar os mecanismos pelos quais a SePB apresenta este efeito no modelo de depressão induzido pelo LPS.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 155-161 , 189 e 190.

Otaka M, Kikuchi-Hayakawa H, Ogura J, Ishikawa H, Yomogida Y, Ota M, Hidese S, Ishida I, Aida M, Matsuda K, Kawai M, Yoshida S, Kunugi H. **Effect of *Lactocaseibacillus paracasei* Strain Shiota on Improvement in Depressive Symptoms, and Its Association with Abundance of Actinobacteria in Gut Microbiota**. Microorganisms. 2021 May 10;9(5):1026.

World Health Organization. **World mental health report: transforming mental health mental**. 2022.

Weifen Li, Tahir Ali, Kaiwu He, Zizhen Liu, Fawad Ali Shah, Qingguo Ren, Yan Liu, Anlong Jiang, Shupeng Li. **Ibrutinib alleviates LPS-induced neuroinflammation and synaptic defects in a mouse model of depression**. Brain, Behavior, and Immunity, Volume 92, 2021, Pages 10-24.

Casaril AM, Domingues M, de Andrade LD, et al. **Depression-and anxiogenic-like behaviors induced by lipopolysaccharide in mice are reversed by a selenium-containing indolyl compound: behavioral, neurochemical and computational insights involving the serotonergic system**. J Psychiatr Res. 2019;115:1–12.

Domingues M, Casaril AM, Smaniotto TÂ, Birmann PT, Lourenço DA, Bampi SR, Vieira B, Lenardão EJ, Savegnago L. **Selanylimidazopyridine abole comportamentos depressivos induzidos por inflamação e estresse, modulando o sistema oxido-nitrosativo**. Eur J Pharmacol. 2022 5 de janeiro;914:174570.

Besckow EM, Nonemacher NT, Garcia CS, da Silva Espíndola CN, Balbom ÉB, Gritzenco F, Savegnago L, Godoi B, Bortolatto CF, Brüning CA. **Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system**. Psychopharmacology (Berl). 2020 Oct;237(10):3149-3159.

STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. **The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice**. Psychopharmacology (Berl), v. 85, n. 3, p. 367-70, 1985.